

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Lupin 200 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida succinato equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

#### Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 36 mg de lactosa

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película, de color blanco a blanquecino, en forma de cápsula, de dimensiones 14,7 mm x 7,5 mm, grabado en una de las caras con “L” y en la otra cara del comprimido con “0”.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida Lupin está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores con un peso corporal de al menos 35 kg) infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) (ver las secciones 4.2 y 5.1).

#### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

#### Posología

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida se debe administrar tal como se indica en la Tabla

1.

**Tabla 1: Dosis de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida en función del tercer fármaco de la pauta de tratamiento contra el VIH**

| Dosis de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida                 | Tercer fármaco de la pauta de tratamiento contra el VIH (ver sección 4.5)                                             |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Emtricitabina/Tenofovir alafenamida 200/10 mg una vez al día | Atazanavir con ritonavir o cobicistat<br>Darunavir con ritonavir o cobicistat <sup>1</sup><br>Lopinavir con ritonavir |

|                                                                 |                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Emtricitabina/Tenofovir alafenamida<br>200/25 mg una vez al día | Dolutegravir, efavirenz, maraviroc,<br>nevirapina, rilpivirina, raltegravir |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|

<sup>1</sup> Emtricitabina/Tenofovir alafenamida 200/10 mg en combinación con darunavir 800 mg y cobicistat 150 mg, administrado como comprimido de combinación a dosis fija, se estudió en sujetos que nunca habían recibido tratamiento, ver sección 5.1.

### *Omisión de dosis*

Si el paciente omite una dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar emtricitabina/tenofovir alafenamida lo antes posible y continuar la pauta habitual de administración.

Si un paciente omite una dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar emtricitabina/tenofovir alafenamida, debe tomar otro comprimido.

### *Pacientes de edad avanzada*

No se requiere un ajuste de la dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes de edad avanzada (ver las secciones 5.1 y 5.2).

### *Insuficiencia renal*

No se requiere un ajuste de la dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en adultos o adolescentes (de al menos 12 años de edad y al menos 35 kg de peso corporal) con un aclaramiento de creatinina estimado (ClCr)  $\geq 30$  ml/min. Emtricitabina/Tenofovir alafenamida se debe suspender en los pacientes cuyo ClCr estimado descienda por debajo de 30 ml/min durante el tratamiento (ver sección 5.2).

No se requiere un ajuste de la dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado  $< 15$  ml/min) en hemodiálisis crónica; aunque en general emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe evitar, se puede utilizar en estos pacientes si se considera que los posibles beneficios superan a los posibles riesgos (ver las secciones 4.4 y 5.2). En los días de hemodiálisis, emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe administrar cuando esta haya finalizado.

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida se debe evitar en pacientes con ClCr estimado  $\geq 15$  ml/min y  $< 30$  ml/min, o  $< 15$  ml/min que no reciben hemodiálisis crónica, ya que no se ha establecido la seguridad de emtricitabina/tenofovir alafenamida en estas poblaciones.

No se dispone de datos que permitan hacer recomendaciones sobre la dosis en menores de 18 años con nefropatía terminal.

### *Insuficiencia hepática*

No se requiere un ajuste de la dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes con insuficiencia hepática.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir alafenamida en niños menores de 12 años de edad o que pesen  $< 35$  kg. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Vía oral.

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida se debe tomar una vez al día con o sin alimentos (ver sección 5.2). Se recomienda no masticar, machacar ni partir el comprimido recubierto con película debido a su sabor amargo.

En aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, éste puede partirse por la mitad y tomarse ambas mitades una tras otra, asegurándose de que se toma la dosis completa de inmediato.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes coinfectados por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C (VHC).

Tenofovir alafenamida es activo frente al virus de la hepatitis B (VHB). La interrupción del tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes coinfectados por VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes coinfectados por VIH y VHB que interrumpen el tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento.

#### Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

#### Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

#### Disfunción mitocondrial después de la exposición *in utero*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión,

comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos, que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

### Síndrome de reconstitución inmunitaria

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmunitaria; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

### Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida se debe evitar en pacientes con VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales que albergan la mutación K65R (ver sección 5.1).

### Terapia triple con nucleósidos

Ha habido informes de una elevada tasa de fracaso virológico y de aparición de resistencias en una fase temprana cuando tenofovir disoproxil se combinaba con lamivudina y abacavir, así como con lamivudina y didanosina en una pauta posológica de una vez al día. Por lo tanto, los mismos problemas pueden aparecer si emtricitabina/tenofovir alafenamida se administra con un tercer análogo de nucleósidos.

### Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban emtricitabina/tenofovir alafenamida o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

### Nefrotoxicidad

Se han notificado casos poscomercialización de insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal aguda y tubulopatía renal proximal, con medicamentos que contienen tenofovir alafenamida.

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida (ver sección 5.3).

Se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida, o en el momento de iniciarlo, y realizar un seguimiento de la misma durante el tratamiento en todos los pacientes, según clínicamente adecuado. En los pacientes que presenten un deterioro clínicamente significativo de la función renal o signos de tubulopatía renal proximal, se debe considerar la suspensión del tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

#### Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica

En general, emtricitabina/tenofovir alafenamida se debe evitar pero se puede utilizar en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) que reciben hemodiálisis crónica si los posibles beneficios superan a los posibles riesgos (ver sección 4.2). En un estudio de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat en un comprimido de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) en adultos infectados por el VIH-1 con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica, la eficacia se mantuvo durante 48 semanas, pero la exposición a emtricitabina fue significativamente superior a la obtenida en pacientes con función renal normal. Aunque no se identificaron problemas de seguridad nuevos, las consecuencias del aumento de la exposición a emtricitabina continúan siendo inciertas (ver las secciones 4.8 y 5.2).

#### Administración concomitante de otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida con ciertos antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), antimicobacterianos (p. ej., rifampicina, rifabutina, rifapentina), hierba de San Juan e inhibidores de la proteasa (IPs) del VIH distintos de atazanavir, lopinavir y darunavir (ver sección 4.5).

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Emtricitabina/Tenofovir alafenamida no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

#### Emtricitabina

Los estudios de interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicas e *in vitro* han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por el CYP entre emtricitabina y otros medicamentos es bajo. La administración concomitante de emtricitabina con medicamentos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina y/o del medicamento administrado de forma concomitante. Los medicamentos que reducen la función renal pueden aumentar las concentraciones de emtricitabina.

## Tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida es transportado por la glicoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Los medicamentos que afectan notablemente a la actividad de la P-gp y de la BCRP pueden producir cambios en la absorción de tenofovir alafenamida. Se prevé que los medicamentos que inducen la actividad de la P-gp (p. ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) reduzcan la absorción de tenofovir alafenamida, dando lugar a una concentración plasmática reducida de tenofovir alafenamida, lo que puede redundar en una pérdida del efecto terapéutico de emtricitabina/tenofovir alafenamida y la aparición de resistencias. Se prevé que la administración concomitante de emtricitabina/tenofovir alafenamida con otros medicamentos que inhiben la actividad de la P-gp y de la BCRP (p. ej. cobicistat, ritonavir, ciclosporina) aumente la absorción y la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. A partir de los datos procedentes de un estudio *in vitro*, no se espera que la administración concomitante de tenofovir alafenamida con inhibidores de la xantina oxidasa (p. ej. febuxostat) aumente la exposición sistémica a tenofovir *in vivo*.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 *in vitro*. No es un inhibidor ni un inductor de CYP3A *in vivo*. Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP1B1 y de OATP1B3 *in vitro*. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y de OATP1B3.

## Otras interacciones

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana *in vitro*. No se sabe si tenofovir alafenamida es un inhibidor de otras enzimas UGT. Emtricitabina no inhibió la reacción de glucuronidación de un sustrato UGT no específico *in vitro*.

Las interacciones entre los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida y los medicamentos potencialmente administrados de forma concomitante se enumeran en la Tabla 2 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”). Las interacciones descritas se basan en estudios realizados con emtricitabina/tenofovir alafenamida o con los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida en forma de fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

**Tabla 2: Interacciones entre los componentes individuales de emtricitabina/tenofovir alafenamida y otros medicamentos**

| Medicamento por áreas<br>Terapéuticas <sup>1</sup> | Efectos sobre las<br>concentraciones<br>de medicamento.<br>Cambio porcentual medio en<br>AUC,<br>C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                                           | Recomendación relativa a la<br>administración concomitante<br>con<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTIINFECCIOSOS</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                             |
| <b>Antifúngicos</b>                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                             |
| Ketoconazol<br>Itraconazol                         | Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida.<br><br>Se prevé que la administración concomitante de ketoconazol o itraconazol, que son inhibidores potentes de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida. | La dosis recomendada de Emtricitabina/Tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.                 |
| Fluconazol                                         | Interacción no estudiada con                                                                                                                                                                                                                                                                | La dosis de                                                                                                 |

| Medicamento por áreas<br>Terapéuticas <sup>1</sup>                                                                                                                                     | Efectos sobre las<br>concentraciones<br>de medicamento.<br>Cambio porcentual medio en<br>AUC,<br>C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                | Recomendación relativa a la<br>administración concomitante<br>con<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Isavuconazol                                                                                                                                                                           | ninguno de los componentes de<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida.<br><br>La administración concomitante<br>de fluconazol o isavuconazol<br>puede aumentar las<br>concentraciones plasmáticas de<br>tenofovir alafenamida.                                                                                                                                                                                                 | emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida depende del<br>antirretroviral que se administra<br>de forma concomitante (ver<br>sección 4.2).                                                                                |
| <b>Antimicobacterianos</b>                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                       |
| Rifabutina<br>Rifampicina<br>Rifapentina                                                                                                                                               | Interacción no estudiada con<br>ninguno de los componentes de<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida.<br><br>La administración concomitante<br>de rifampicina, rifabutina y<br>rifapentina, todos los cuales son<br>inductores de la P-gp, puede<br>reducir las concentraciones<br>plasmáticas de tenofovir<br>alafenamida, lo que puede<br>provocar una pérdida del efecto<br>terapéutico y la aparición de<br>resistencias. | No se recomienda la<br>administración concomitante de<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida y rifabutina,<br>rifampicina o rifapentina.                                                                           |
| <b>Medicamentos contra el virus de la hepatitis C</b>                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                       |
| Ledipasvir (90 mg una vez al<br>día)/ sofosbuvir (400 mg una<br>vez al día), emtricitabina (200<br>mg una vez al día)/ tenofovir<br>alafenamida (10 mg una vez al<br>día) <sup>3</sup> | Ledipasvir:<br>AUC: ↑ 79%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 65%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 93%<br><br>Sofosbuvir:<br>AUC: ↑ 47%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 29%<br><br>Metabolito de sofosbuvir GS-<br>331007:<br>AUC: ↑ 48%<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↑ 66%<br><br>Emtricitabina:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔<br><br>Tenofovir alafenamida:<br>AUC: ↔                                          | No es necesario ajustar la dosis<br>de ledipasvir o sofosbuvir. La<br>dosis de emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida depende del<br>antirretroviral que se administra<br>de forma concomitante (ver<br>sección 4.2). |

| Medicamento por áreas<br>Terapéuticas <sup>1</sup>                                                                                                                            | Efectos sobre las<br>concentraciones<br>de medicamento.<br>Cambio porcentual medio en<br>AUC,<br>C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                 | Recomendación relativa a la<br>administración concomitante<br>con<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)<sup>4</sup></p> | <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Ledipasvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida:<br/>AUC: ↑ 32%<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> | <p>No es necesario ajustar la dosis de ledipasvir o sofosbuvir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante (ver sección 4.2).</p>                |
| <p>Sofosbuvir (400 mg una vez al día)/velpatasvir (100 mg una vez al día), emtricitabina (200 mg una vez al día)/tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día)<sup>3</sup></p> | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↑ 37%<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007:<br/>AUC: ↑ 48%<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 58%</p> <p>Velpatasvir:<br/>AUC: ↑ 50%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 30%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 60%</p> <p>Emtricitabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 20%</p>  | <p>No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante (ver sección 4.2).</p> |
| <p>Sofosbuvir/velpatasvir/<br/>voxilaprevir</p>                                                                                                                               | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                           |

| Medicamento por áreas<br>Terapéuticas <sup>1</sup>                                                                                                                                                | Efectos sobre las<br>concentraciones<br>de medicamento.<br>Cambio porcentual medio en<br>AUC,<br>C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Recomendación relativa a la<br>administración concomitante<br>con<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día) <sup>7</sup> / emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) <sup>3</sup>                                      | <p>C<sub>max</sub>: ↑ 27%</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007:<br/>AUC: ↑ 43%<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 46%<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir:<br/>AUC: ↑ 171%<br/>C<sub>min</sub>: ↑ 350%<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 92%</p> <p>Emtricitabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↓ 21%</p> |                                                                                                                                                                                                                    |
| Sofosbuvir/velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg una vez al día) <sup>7</sup> / emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día) <sup>4</sup> | <p>Sofosbuvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Metabolito de sofosbuvir GS-331007:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir alafenamida:</p>                                      | No es necesario ajustar la dosis de sofosbuvir, velpatasvir o voxilaprevir. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante (ver sección 4.2). |

| Medicamento por áreas<br>Terapéuticas <sup>1</sup>                                                                   | Efectos sobre las<br>concentraciones<br>de medicamento.<br>Cambio porcentual medio en<br>AUC,<br>C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>2</sup>                                                                               | Recomendación relativa a la<br>administración concomitante<br>con<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                      | AUC: ↑ 52%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 32%                                                                                                                                                                                          |                                                                                                             |
| <b>ANTIRRETROVIRALES</b>                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                             |
| <b>Inhibidores de la proteasa del VIH</b>                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                             |
| Atazanavir/cobicistat<br>(300 mg/150 mg una vez al<br>día), tenofovir alafenamida (10<br>mg)                         | Tenofovir alafenamida:<br>AUC: ↑ 75%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 80%<br>Atazanavir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                                                                       | La dosis recomendada de<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida es de 200/10 mg una<br>vez al día.        |
| Atazanavir/ritonavir (300/100<br>mg una vez al día), tenofovir<br>alafenamida (10 mg)                                | Tenofovir alafenamida:<br>AUC: ↑ 91%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 77%<br><br>Atazanavir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                                                                   | La dosis recomendada de<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida es de 200/10 mg una<br>vez al día.        |
| Darunavir/cobicistat (800/150<br>mg una vez al día), tenofovir<br>alafenamida (25 mg una vez al<br>día) <sup>5</sup> | Tenofovir alafenamida:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 224%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 216%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 221%<br><br>Darunavir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔ | La dosis recomendada de<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida es de 200/10 mg una<br>vez al día.        |
| Darunavir/ritonavir (800/100<br>mg una vez al día), tenofovir<br>alafenamida (10 mg una vez al<br>día)               | Tenofovir alafenamida:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Tenofovir:<br>AUC: ↑ 105%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 142%<br><br>Darunavir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                              | La dosis recomendada de<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida es de 200/10 mg una<br>vez al día.        |
| Lopinavir/ritonavir (800/200<br>mg una vez al día), tenofovir<br>alafenamida (10 mg una vez al<br>día)               | Tenofovir alafenamida:<br>AUC: ↑ 47%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 119%<br>Lopinavir:<br>AUC: ↔                                                                                                                                       | La dosis recomendada de<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida es de 200/10 mg una<br>vez al día.        |

| <b>Medicamento por áreas<br/>Terapéuticas<sup>1</sup></b>                                      | <b>Efectos sobre las<br/>concentraciones<br/>de medicamento.<br/>Cambio porcentual medio en<br/>AUC,<br/>C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>2</sup></b>                                                                                                                                                                | <b>Recomendación relativa a la<br/>administración concomitante<br/>con<br/>emtricitabina/tenofovir<br/>alafenamida</b>                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                | C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                  |
| Tipranavir/ritonavir                                                                           | Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida.<br><br>Tipranavir/ritonavir provoca inducción de la P-gp. Se prevé que la exposición a tenofovir alafenamida disminuya cuando tipranavir/ritonavir se administra en combinación con emtricitabina/tenofovir alafenamida. | No se recomienda la administración concomitante con emtricitabina/tenofovir alafenamida.                                                         |
| Otros inhibidores de la proteasa                                                               | Se desconocen sus efectos.                                                                                                                                                                                                                                                                                               | No hay datos disponibles para realizar recomendaciones de dosificación para la administración concomitante con otros inhibidores de la proteasa. |
| <b>Otros antirretrovirales contra el VIH</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                  |
| Dolutegravir (50 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (10 mg una vez al día) <sup>3</sup> | Tenofovir alafenamida:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Dolutegravir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                                                                                                                                                                  | La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día.                                                      |
| Rilpivirina (25 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)               | Tenofovir alafenamida:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Rilpivirina:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↔                                                                                                                                                                                   | La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día.                                                      |
| Efavirenz (600 mg una vez al día), tenofovir alafenamida (40 mg una vez al día) <sup>4</sup>   | Tenofovir alafenamida:<br>AUC: ↓ 14%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 22%                                                                                                                                                                                                                                                         | La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día.                                                      |
| Maraviroc<br>Nevirapina<br>Raltegravir                                                         | Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida.<br><br>No se prevé que la exposición a tenofovir alafenamida se vea afectada por maraviroc,                                                                                                                              | La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/25 mg una vez al día.                                                      |

| Medicamento por áreas<br>Terapéuticas <sup>1</sup>                                                                                                                   | Efectos sobre las<br>concentraciones<br>de medicamento.<br>Cambio porcentual medio en<br>AUC,<br>$C_{max}$ , $C_{min}$ <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Recomendación relativa a la<br>administración concomitante<br>con<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                      | nevirapina o raltegravir, ni que<br>afecte a las rutas metabólicas y de<br>excreción de maraviroc,<br>nevirapina o raltegravir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                          |
| <b>ANTIÉPILEPTICOS</b>                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                          |
| Oxcarbazepina<br>Fenobarbital<br>Fenitoína                                                                                                                           | Interacción no estudiada con<br>ninguno de los componentes de<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida.<br><br>La administración concomitante<br>de oxcarbazepina, fenobarbital o<br>fenitoína, todos los cuales son<br>inductores de la P-gp, puede<br>reducir las concentraciones<br>plasmáticas de tenofovir<br>alafenamida, lo que puede<br>provocar una pérdida del efecto<br>terapéutico y la aparición de<br>resistencias. | No se recomienda la<br>administración concomitante de<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida y oxcarbazepina,<br>fenobarbital o fenitoína.                                                            |
| Carbamazepina (ajustada<br>desde 100 mg hasta 300 mg<br>dos veces al día),<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida (200 mg/25 mg<br>una vez al día) <sup>5,6</sup> | Tenofovir alafenamida:<br>AUC: ↓ 55%<br>$C_{max}$ : ↓ 57%<br><br>La administración concomitante<br>de carbamazepina, un inductor de<br>la P-gp, reduce las<br>concentraciones plasmáticas de<br>tenofovir alafenamida, lo que<br>puede provocar una pérdida del<br>efecto terapéutico y la aparición<br>de resistencias.                                                                                                           | No se recomienda la<br>administración concomitante de<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida y carbamazepina.                                                                                         |
| <b>ANTIDEPRESIVOS</b>                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                          |
| Sertralina (50 mg una vez al<br>día), tenofovir alafenamida (10<br>mg una vez al día) <sup>3</sup>                                                                   | Tenofovir alafenamida:<br>AUC: ↔<br>$C_{max}$ : ↔<br><br>Sertralina:<br>AUC: ↑ 9%<br>$C_{max}$ : ↑ 14%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | No es necesario ajustar la dosis<br>de sertralina. La dosis de<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida depende del<br>antirretroviral que se<br>administra de forma<br>concomitante (ver sección 4.2). |
| <b>MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS</b>                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                          |
| Hierba de San Juan<br>( <i>Hypericum perforatum</i> )                                                                                                                | Interacción no estudiada con<br>ninguno de los componentes de<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida.<br><br>La administración concomitante<br>de hierba de San Juan, un inductor                                                                                                                                                                                                                                               | No se recomienda la<br>administración concomitante de<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida con hierba de San<br>Juan.                                                                               |

| Medicamento por áreas<br>Terapéuticas <sup>1</sup>                                                                                                                               | Efectos sobre las<br>concentraciones<br>de medicamento.                                                                                                                                                                                                                       | Recomendación relativa a la<br>administración concomitante<br>con<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                  | <b>Cambio porcentual medio en<br/>AUC,<br/>C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>2</sup></b>                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                  | de la P-gp, puede reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la aparición de resistencias.                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                          |
| <b>INMUNOSUPRESORES</b>                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                          |
| Ciclosporina                                                                                                                                                                     | <p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de emtricitabina/tenofovir alafenamida.</p> <p>Se prevé que la administración concomitante de ciclosporina, un potente inhibidor de la P-gp, aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.</p> | La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día.                                                                                                              |
| <b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                          |
| Norgestimato<br>(0,180/0,215/0,250 mg una vez al día), etinilestradiol<br>(0,025 mg una vez al día), emtricitabina/tenofovir alafenamida (200/25 mg una vez al día) <sup>5</sup> | <p>Norelgestromina:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Norgestrel:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Etinilestradiol:<br/>AUC: ↔<br/>C<sub>min</sub>: ↔<br/>C<sub>max</sub>: ↔</p>                                 | No es necesario ajustar la dosis de norgestimato/etinilestradiol. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante (ver sección 4.2). |
| <b>SEDANTES/HIPNÓTICOS</b>                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                          |
| Midazolam administrado por vía oral (2,5 mg dosis única), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)                                                                           | Midazolam:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                                                  | No es necesario ajustar la dosis de midazolam. La dosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida depende del antirretroviral que se administra de forma concomitante (ver sección 4.2).                    |
| Midazolam administrado por vía intravenosa (1 mg dosis única), tenofovir alafenamida (25 mg una vez al día)                                                                      | Midazolam:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                          |

<sup>1</sup> Cuando se proporcionan dosis, se trata de las dosis utilizadas en estudios clínicos de interacciones medicamentosas.

<sup>2</sup> Cuando se dispone de datos procedentes de estudios de interacciones medicamentosas.

<sup>3</sup> Estudio realizado con un comprimido de combinación a dosis fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida.

<sup>4</sup> Estudio realizado con un comprimido de combinación a dosis fija de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.

<sup>5</sup> Estudio realizado con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

<sup>6</sup> En este estudio emtricitabina/tenofovir alafenamida se administró con alimentos.

- 7 Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados de emtricitabina/tenofovir alafenamida o de sus componentes en mujeres embarazadas. No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de tenofovir alafenamida en mujeres embarazadas. No obstante, existen un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos expuestos) que indican que emtricitabina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de emtricitabina en términos de parámetros de fertilidad, embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios de tenofovir alafenamida realizados en animales no han mostrado evidencia de efectos perjudiciales en los parámetros de fertilidad, embarazo o desarrollo fetal (ver sección 5.3).

Emtricitabina/tenofovir alafenamida solo se debe usar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si tenofovir alafenamida se excreta en la leche materna. Emtricitabina se excreta en la leche materna. En estudios en animales se ha observado que tenofovir se excreta en la leche.

No hay datos suficientes sobre los efectos de emtricitabina y tenofovir en recién nacidos/lactantes. Por tanto, emtricitabina/tenofovir alafenamida no se debe utilizar durante la lactancia.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH no den el pecho a sus hijos bajo ningún concepto.

### Fertilidad

No hay datos de fertilidad relativos al uso de emtricitabina/tenofovir alafenamida en seres humanos. En los estudios en animales no se observaron efectos de emtricitabina y tenofovir alafenamida sobre los parámetros de apareamiento ni de fertilidad (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Emtricitabina/tenofovir alafenamida puede tener un efecto menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes deben saber que se ha notificado mareo durante el tratamiento con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los estudios de fase 2 y 3 en los que pacientes infectados por el virus del VIH-1 recibieron medicamentos que contenían emtricitabina y tenofovir alafenamida y en la experiencia poscomercialización. En los estudios clínicos con pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento y que fueron tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida junto con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija de elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir

alafenamida (en forma de fumarato) 10 mg (E/C/F/TAF) a lo largo de 144 semanas, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (7%), náuseas (11 %), y cefalea (6%).

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 3 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

**Tabla 3: Tabla de reacciones adversas<sup>1</sup>**

| Frecuencia                                                               | Reacción adversa                                             |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>                   |                                                              |
| Poco frecuentes:                                                         | anemia <sup>2</sup>                                          |
| <i>Trastornos psiquiátricos</i>                                          |                                                              |
| Frecuentes:                                                              | sueños anormales                                             |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i>                                   |                                                              |
| Frecuentes:                                                              | cefalea, mareo                                               |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i>                                     |                                                              |
| Muy frecuentes:                                                          | náuseas                                                      |
| Frecuentes:                                                              | diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia               |
| Poco frecuentes:                                                         | dispepsia                                                    |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>                     |                                                              |
| Frecuentes:                                                              | erupción                                                     |
| Poco frecuentes:                                                         | Angioedema <sup>3, 4</sup> , prurito, urticaria <sup>4</sup> |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>            |                                                              |
| Poco frecuentes:                                                         | artralgia                                                    |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> |                                                              |
| Frecuentes:                                                              | fatiga                                                       |

<sup>1</sup> Exceptuando el angioedema, la anemia y la urticaria (ver las notas al pie 2, 3 y 4), todas las reacciones adversas fueron identificadas a partir de estudios clínicos de productos que contenían F/TAF. Las frecuencias se obtuvieron a partir de estudios clínicos de fase 3 con E/C/F/TAF en 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento a lo largo de 144 semanas de tratamiento (GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111).

<sup>2</sup> Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de productos que contenían F/TAF, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia poscomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

<sup>3</sup> Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contenían emtricitabina.

<sup>4</sup> Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contenían tenofovir alafenamida.

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### *Síndrome de reconstitución inmunitaria*

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado también trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos efectos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

### *Osteonecrosis*

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

### *Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos*

En los estudios realizados con pacientes sin tratamiento previo, se observaron aumentos con respecto al valor basal tanto en el grupo de tratamiento que contenía tenofovir alafenamida fumarato como en el que contenía tenofovir disoproxil fumarato para los parámetros lipídicos en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 144. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en el grupo tratado con E/C/F/TAF que en el tratado con elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) en la semana 144 ( $p < 0,001$  para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol directo ligado a LDL y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en el cociente colesterol total/colesterol HDL en la semana 144 fue de 0,2 (-0,3; 0,7) en el grupo tratado con E/C/F/TAF y de 0,1 (-0,4; 0,6) en el grupo tratado con E/C/F/TDF ( $p = 0,006$  para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

En un estudio de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato a emtricitabina/tenofovir alafenamida manteniendo el tercer fármaco antirretroviral (Estudio GS-US-311-1089), se observaron aumentos respecto al valor basal en los parámetros lipídicos en ayunas de colesterol total, colesterol LDL directo y triglicéridos en el grupo emtricitabina/tenofovir alafenamida comparado con la escasa variación en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ( $p \leq 0,009$  para la diferencia entre los grupos en los cambios respecto al valor basal). En la semana 96 en ambos grupos de tratamiento se observó escasa variación respecto a los valores basales en la mediana de colesterol HDL y glucosa en ayunas, así como en el cociente de colesterol total en ayunas y colesterol HDL. Ninguno de estos cambios se consideró de interés clínico.

En un estudio de pacientes adultos virológicamente suprimidos que cambiaron de abacavir/lamivudina a emtricitabina/tenofovir alafenamida manteniendo el tercer fármaco antirretroviral (estudio GS-US-311-1717), se observaron variaciones mínimas en los valores de los lípidos.

### *Parámetros metabólicos*

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

## Población pediátrica

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 48 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0106) en el que pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 12 a  $< 18$  años de edad que nunca habían recibido tratamiento recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida administrado con elvitegravir y cobicistat en 50 pacientes adolescentes fue similar al de los adultos (ver sección 5.1).

## Otras poblaciones especiales

### *Pacientes con insuficiencia renal*

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 144 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0112) en el que 248 pacientes infectados por el VIH-1 que o bien nunca habían recibido tratamiento (n = 6), o bien eran pacientes virológicamente suprimidos (n = 242), con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [eTFG<sub>CG</sub>]: 30-69 ml/min) recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal (ver sección 5.1).

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida se evaluó durante 48 semanas en un estudio clínico abierto, de un solo brazo (GS-US-292 -1825) en el que 55 pacientes infectados por VIH-1, virológicamente suprimidos y con nefropatía terminal (eTFG<sub>CG</sub> < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (ver sección 5.2).

### *Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB*

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida [E/C/F/TAF]) fue evaluada en 72 pacientes coinfectados por VIH/VHB que recibieron tratamiento para el VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249), hasta la semana 48, en el que los pacientes cambiaron de una pauta antirretroviral (que incluía tenofovir disoproxilo fumarato [TDF] en 69 de 72 pacientes) a E/C/F/TAF. Según estos datos limitados, el perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija en pacientes coinfectados por VIH/VHB fue similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1 (ver sección 4.4).

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

## **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad (ver sección 4.8). El tratamiento de la sobredosis de emtricitabina/tenofovir alafenamida consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo la monitorización de las constantes vitales así como la observación del estado clínico del paciente.

Emtricitabina se puede eliminar mediante hemodiálisis, que elimina aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina en un periodo de diálisis de 3 horas iniciado en un plazo de 1,5 horas después de la administración de emtricitabina. Tenofovir se elimina eficazmente mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54%. Se desconoce si emtricitabina o tenofovir se pueden eliminar con diálisis peritoneal.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral para uso sistémico; antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH y combinaciones. Código ATC: J05AR17.

#### Mecanismo de acción

Emtricitabina es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (ITIAN) y un análogo nucleósido de 2'-desoxicitidina. Emtricitabina es fosforilada por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato. Emtricitabina trifosfato inhibe la replicación del VIH a través de su incorporación en el ácido desoxirribonucleico (ADN) viral mediante la transcriptasa inversa (TI) del VIH, lo que produce la interrupción de la cadena de ADN. Emtricitabina muestra actividad frente al VIH-1, el VIH-2 y el VHB.

Tenofovir alafenamida es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótidos (ITIANt) y un profármaco fosfonamidato de tenofovir (análogo de 2'-desoxiadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamida es permeable en las células y, debido a su mayor estabilidad plasmática y activación intracelular mediante hidrólisis por la catepsina A, tenofovir alafenamida es más eficaz que tenofovir disoproxilo fumarato a la hora de concentrar tenofovir en las células mononucleares de sangre periférica (PBMc, *peripheral blood mononuclear cells*) o las células diana del VIH incluyendo los linfocitos y los macrófagos. Tenofovir intracelular es fosforilado a continuación al metabolito farmacológicamente activo tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la replicación del VIH mediante su incorporación en el ADN viral por la TI del VIH, lo que produce la interrupción de la cadena de ADN.

Tenofovir muestra actividad frente al VIH-1, el VIH-2 y el VHB.

#### Actividad antiviral *in vitro*

Emtricitabina y tenofovir alafenamida demostraron actividad antiviral sinérgica en los cultivos celulares. No se observó antagonismo con emtricitabina o tenofovir alafenamida cuando se combinaron con otros fármacos antirretrovirales.

La actividad antiviral de emtricitabina frente a aislados clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, en la línea celular MAGI CCR5 y en PBMc. Los valores de la concentración efectiva al 50% (CE<sub>50</sub>) para emtricitabina oscilaron entre 0,0013 y 0,64 µM. Emtricitabina mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a los clados del VIH-1 A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE<sub>50</sub> de 0,007 a 0,075 µM) y presentó actividad específica de cepa frente al VIH-2 (con valores de CE<sub>50</sub> de 0,007 a 1,5 µM).

La actividad antiviral de tenofovir alafenamida frente a aislados clínicos y de laboratorio del subtipo B del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, PBMc, células monocíticas/macrofágicas primarias y linfocitos T CD4+. Los valores de la CE<sub>50</sub> de tenofovir alafenamida oscilaron entre 2,0 y 14,7 nM. Tenofovir alafenamida mostró actividad antiviral en cultivos celulares frente a todos los grupos del VIH-1 (M, N y O), incluyendo los subtipos A, B, C, D, E, F y G (con valores de CE<sub>50</sub> de 0,10 a 12,0 nM) y mostró actividad específica de cepa frente al VIH-2 (con valores de CE<sub>50</sub> de 0,91 a 2,63 nM).

#### Resistencia

##### *In vitro*

La sensibilidad reducida a emtricitabina se asocia con mutaciones M184V/I en la TI del VIH-1.

Los aislados del VIH-1 con sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida expresan una mutación K65R en la TI del VIH-1; además, se ha observado de forma transitoria una mutación K70E en la TI del VIH-1.

#### *Pacientes sin tratamiento previo*

En un análisis combinado de pacientes sin tratamiento previo antirretroviral tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida (10 mg) administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija en los estudios de fase 3 GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111, se realizó un genotipado en los aislados del VIH-1 del plasma de todos los pacientes con ARN del VIH-1  $\geq 400$  copias/ml en el momento del fracaso virológico confirmado, en la semana 144 o en el momento en el que se interrumpió de forma temprana la medicación del estudio. Hasta la semana 144, el desarrollo de una o más mutaciones asociadas a resistencia primarias a emtricitabina, tenofovir alafenamida o elvitegravir fue observado en aislados del VIH-1 de 12 de 22 pacientes con datos genotípicos evaluables de aislados emparejados de fracaso del tratamiento basales y de E/C/F/TAF (12 de 866 pacientes [1,4%]) comparado con 12 de 20 aislados de fracaso del tratamiento de los pacientes con datos genotípicos evaluables del grupo de E/C/F/TDF (12 de 867 pacientes [1,4%]). En el grupo tratado con E/C/F/TAF, las mutaciones que surgieron fueron M184V/I (n = 11) y K65R/N (n = 2) en la TI y T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) y N155H (n = 2) en la integrasa. De los aislados del VIH-1 de 12 pacientes con desarrollo de resistencias en el grupo tratado con E/C/F/TDF, las mutaciones que surgieron fueron M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) y L210W (n = 1) en la TI y E92Q/V (n = 4) y Q148R (n = 2), y N155H/S (n = 3) en la integrasa. La mayoría de los aislados del VIH-1 de los pacientes de ambos grupos de tratamiento que desarrollaron mutaciones de resistencia a elvitegravir en la integrasa también desarrollaron mutaciones de resistencia a emtricitabina en la TI.

#### *Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB*

En un estudio clínico en pacientes coinfectados por el VIH virológicamente suprimidos y hepatitis B crónica, tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) durante 48 semanas (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pacientes cumplieron las condiciones para un análisis de resistencia. En estos 2 pacientes, no se identificaron en el VIH-1 o el VHB sustituciones de aminoácidos asociadas a resistencia a alguno de los componentes de E/C/F/TAF.

#### *Resistencia cruzada en pacientes infectados por el VIH-1, sin tratamiento previo o virológicamente suprimidos*

Los virus resistentes a emtricitabina con la sustitución M184V/I mostraron resistencia cruzada con lamivudina, pero conservaron la sensibilidad a didanosina, estavudina, tenofovir y zidovudina.

Las mutaciones K65R y K70E redundan en una sensibilidad reducida a abacavir, didanosina, lamivudina, emtricitabina y tenofovir, pero conservan la sensibilidad a zidovudina.

El VIH-1 resistente a multinucleósidos con una mutación de inserción doble T69S o con un complejo de mutación Q151M incluyendo K65R mostró una sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida.

#### Datos clínicos

No se han realizado estudios de eficacia y seguridad con emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes sin tratamiento previo.

La eficacia clínica de emtricitabina/tenofovir alafenamida fue establecida a partir de estudios realizados con emtricitabina y tenofovir alafenamida cuando se administraban con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija E/C/F/TAF.

#### *Pacientes infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo*

En los estudios GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 a recibir emtricitabina 200 mg y tenofovir alafenamida 10 mg (n = 866) una vez al día o emtricitabina 200 mg + tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) 245 mg (n = 867) una vez al día, ambos administrados con elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg como comprimido de combinación a

dosificación fija. La media de edad fue de 36 años (rango: 18-76), el 85% eran hombres, el 57% blancos, el 25% negros y el 10% asiáticos. El 19% de los pacientes fueron identificados como hispanos/latinos. La media del ARN del VIH-1 plasmático basal fue de 4,5 log<sub>10</sub> copias/ml (rango: 1,3-7,0) y el 23% tenía cargas virales basales de > 100.000 copias/ml. La media del recuento basal de células CD4<sup>+</sup> fue de 427 células/mm<sup>3</sup> (rango: 0-1.360) y el 13% tenía un recuento de células CD4<sup>+</sup> < 200 células/mm<sup>3</sup>.

E/C/F/TAF demostró superioridad estadística en cuanto a la consecución de un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml al compararlo con E/C/F/TDF en la semana 144. La diferencia en porcentaje fue de 4,2 % (IC del 95 %: 0,6 % a 7,8 %). Los resultados combinados de los tratamientos a las 48 y 144 semanas se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4: Resultados virológicos combinados de los estudios GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111 en las semanas 48 y 144<sup>a,b</sup>**

|                                                                                                                  | Semana 48                       |                                     | Semana 144                         |                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                  | E/C/F/TAF<br>(n = 866)          | E/C/F/TDF <sup>c</sup><br>(n = 867) | E/C/F/TAF<br>(n = 866)             | E/C/F/TDF<br>(n = 867) |
| <b>ARN del VIH-1 &lt; 50 copias/ml</b>                                                                           | 92%                             | 90%                                 | 84 %                               | 80 %                   |
| Diferencia entre tratamientos                                                                                    | 2,0% (IC del 95%: -0,7% a 4,7%) |                                     | 4,2 % (IC del 95 %: 0,6 % a 7,8 %) |                        |
| <b>ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml<sup>c</sup></b>                                                                  | 4%                              | 4%                                  | 5%                                 | 4%                     |
| <b>Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48 o 144</b>                                         | 4%                              | 6%                                  | 11%                                | 16%                    |
| Interrumpieron la medicación del estudio debido a AA o muerte                                                    | 1%                              | 2%                                  | 1%                                 | 3 %                    |
| Interrumpieron la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/ml | 2%                              | 4%                                  | 9%                                 | 11%                    |
| Datos ausentes (missing data) durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio               | 1%                              | < 1%                                | 1 %                                | 1%                     |
| <b>Proporción (%) de pacientes con ARN del VIH-1 &lt; 50 copias/ml por subgrupo</b>                              |                                 |                                     |                                    |                        |
| <b>Edad</b>                                                                                                      |                                 |                                     |                                    |                        |
| < 50 años                                                                                                        | 716/777 (92%)                   | 680/753 (90%)                       | 647/777 (83 %)                     | 602/753 (80 %)         |
| ≥ 50 años                                                                                                        | 84/89 (94%)                     | 104/114 (91%)                       | 82/89 (92%)                        | 92/114 (81%)           |
| <b>Sexo</b>                                                                                                      |                                 |                                     |                                    |                        |
| Hombres                                                                                                          | 674/733 (92%)                   | 673/740 (91%)                       | 616/733 (84 %)                     | 603/740 (81 %)         |
| Mujeres                                                                                                          | 126/133 (95%)                   | 111/127 (87%)                       | 113/133 (85 %)                     | 91/127 (72 %)          |
| <b>Raza</b>                                                                                                      |                                 |                                     |                                    |                        |
| Negra                                                                                                            | 197/223 (88%)                   | 177/213 (83%)                       | 168/223 (75 %)                     | 152/213 (71 %)         |
| Distinta de la negra                                                                                             | 603/643 (94%)                   | 607/654 (93%)                       | 561/643 (87 %)                     | 542/654 (83 %)         |
| <b>Carga viral basal</b>                                                                                         |                                 |                                     |                                    |                        |
| ≤ 100.000 copias/ml                                                                                              | 629/670 (94%)                   | 610/672 (91%)                       | 567/670 (85 %)                     | 537/672 (80 %)         |
| > 100.000 copias/ml                                                                                              | 171/196 (87%)                   | 174/195 (89%)                       | 162/196 (83 %)                     | 157/195 (81 %)         |
| <b>Recuento basal de células CD4<sup>+</sup></b>                                                                 |                                 |                                     |                                    |                        |
| < 200 células/mm <sup>3</sup>                                                                                    | 96/112 (86%)                    | 104/117 (89%)                       | 93/112 (83%)                       | 94/117 (80 %)          |
| ≥ 200 células/mm <sup>3</sup>                                                                                    | 703/753 (93%)                   | 680/750 (91%)                       | 635/753 (84 %)                     | 600/750 (80 %)         |
| <b>ARN del VIH-1 &lt; 20 copias/ml</b>                                                                           | 84,4%                           | 84,0%                               | 81,1 %                             | 75,8 %                 |
| Diferencia entre tratamientos                                                                                    | 0,4% (IC del 95%: -3,0% a 3,8%) |                                     | 5,4 % (IC del 95%: 1,5 % a 9,2 %)  |                        |

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato

a La ventana de la semana 48 fue entre los días 294 y 377 (ambos inclusive); la ventana de la semana 144 fue entre los días 966 y 1.049 (ambos inclusive).

b En ambos estudios se estratificó a los pacientes según su ARN del VIH-1 basal (≤ 100.000 copias/ml,

> 100.000 copias/ml a  $\leq$  400.000 copias/ml o > 400.000 copias/ml), según el recuento de células CD4+ (< 50 células/ $\mu$ l, 50-199 células/ $\mu$ l o  $\geq$  200 células/ $\mu$ l) y según la región (EEUU o fuera de EEUU).

c Incluye a pacientes que tenían  $\geq$  50 copias/ml en la ventana de la semana 48 o 144, pacientes que interrumpieron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia, pacientes que interrumpieron por motivos distintos de un acontecimiento adverso (AA), muerte o ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían un valor viral  $\geq$  50 copias/ml.

d Incluye a pacientes que interrumpieron debido a un AA o muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana temporal, si esto dio lugar a una ausencia de datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana especificada.

e Incluye a pacientes que interrumpieron por motivos distintos de un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

El incremento medio con respecto a la situación basal en el recuento de células CD4+ fue de 230 células/mm<sup>3</sup> en los pacientes que recibieron E/C/F/TAF y de 211 células/mm<sup>3</sup> en los pacientes que recibieron E/C/F/TDF (p = 0,024) en la semana 48, y de 326 células/mm<sup>3</sup> en los pacientes que recibieron E/C/F/TAF y 305 células/mm<sup>3</sup> en los pacientes que recibieron E/C/F/TDF (p = 0,06) en la semana 144.

La eficacia clínica de emtricitabina/tenofovir alafenamida en pacientes sin tratamiento previo también fue establecida a partir de un estudio realizado con emtricitabina y tenofovir alafenamida (10 mg) cuando se administraban con darunavir (800 mg) y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (D/C/F/TAF). En el estudio GS-US-299-0102, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 a recibir la combinación a dosis fija D/C/F/TAF una vez al día (n = 103) o darunavir y cobicistat y emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato una vez al día (n = 50). Las proporciones de pacientes con ARN del VIH-1 en plasma < 50 copias/ml y < 20 copias/ml se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5: Resultados virológicos del estudio GS-US-299-0102 en la semana 24 y 48<sup>a</sup>**

|                                                                                                                               | Semana 24                         |                                                                                  | Semana 48                         |                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                               | D/C/F/TAF<br>(n = 103)            | Darunavir, cobicistat y emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato<br>(n = 50) | D/C/F/TAF<br>(n = 103)            | Darunavir, cobicistat y emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato<br>(n = 50) |
| ARN del VIH-1 < 50 copias/ml                                                                                                  | 75%                               | 74%                                                                              | 77%                               | 84%                                                                              |
| Diferencia entre tratamientos                                                                                                 | 3,3% (IC del 95%: -11,4% a 18,1%) |                                                                                  | -6,2% (IC del 95%: -19,9% a 7,4%) |                                                                                  |
| ARN del VIH-1 $\geq$ 50 copias/mlb                                                                                            | 20%                               | 24%                                                                              | 16%                               | 12%                                                                              |
| Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48                                                                   | 5%                                | 2%                                                                               | 8%                                | 4%                                                                               |
| Interrumpieron la medicación del estudio debido a AA o muerte <sup>c</sup>                                                    | 1%                                | 0                                                                                | 1%                                | 2%                                                                               |
| Interrumpieron la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/ml <sup>d</sup> | 4%                                | 2%                                                                               | 7%                                | 2%                                                                               |
| Datos ausentes (missing data) durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio                            | 0                                 | 0                                                                                | 0                                 | 0                                                                                |

|                                  | Semana 24                          |                                                                                           | Semana 48                          |                                                                                           |
|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  | D/C/F/T<br>AF<br>(n =<br>103)      | Darunavir,<br>cobicistat y<br>emtricitabina/tenofovir<br>disoproxilo fumarato<br>(n = 50) | D/C/F/TAF<br>(n = 103)             | Darunavir,<br>cobicistat y<br>emtricitabina/tenofovir<br>disoproxilo fumarato<br>(n = 50) |
| ARN del VIH-1<br>< 20 copias/ml  | 55%                                | 62%                                                                                       | 63%                                | 76%                                                                                       |
| Diferencia entre<br>tratamientos | -3,5% (IC del 95%: -19,8% a 12,7%) |                                                                                           | -10,7% (IC del 95%: -26,3% a 4,8%) |                                                                                           |

D/C/F/TAF = darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida

a La ventana de la semana 48 fue entre los días 294 y 377 (ambos inclusive).

≥ Incluye a pacientes que tenían ≥ 50 copias/ml en la ventana de la semana 48, pacientes que interrumpieron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia, pacientes que interrumpieron por motivos distintos de un acontecimiento adverso (AA), muerte o ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían un valor viral 50 copias/ml.

c Incluye a pacientes que interrumpieron debido a un AA o muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana temporal, si esto dio lugar a una ausencia de datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana especificada.

d Incluye a pacientes que interrumpieron por motivos distintos de un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

### *Pacientes infectados por el VIH-1 virológicamente suprimidos*

En el estudio GS-US-311-1089, se evaluaron la eficacia y la seguridad de cambiar desde emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato a emtricitabina/tenofovir alafenamida mientras se mantenía el tercer fármaco antirretroviral en un estudio aleatorizado doble ciego de adultos infectados por el VIH-1 virológicamente suprimidos (n = 663). Los pacientes debían haber estado suprimidos de forma estable (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) con su pauta basal durante al menos 6 meses y tenían un VIH-1 sin mutaciones de resistencia a emtricitabina o tenofovir alafenamida antes de incorporarse al estudio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 a cambiar desde su tratamiento basal a emtricitabina/tenofovir alafenamida (n = 333), o a permanecer con su pauta basal de emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (n = 330). Los pacientes fueron estratificados según la clase del tercer fármaco de su pauta de tratamiento previo. En el momento basal, el 46% de los pacientes recibían emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato en combinación con un IP potenciado y el 54% de los pacientes recibían emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato en combinación con un tercer fármaco no potenciado.

En la Tabla 6 se muestran los resultados terapéuticos del estudio GS-US-311-1089 a lo largo de 48 y 96 semanas.

**Tabla 6: Resultados virológicos del estudio GS-US-311-1089 en la semana 48<sup>a</sup> y la semana 96<sup>b</sup>**

|                                        | Semana 48                                                     |                                                                                  | Semana 96                                                     |                                                                                  |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | Pauta con<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida (n = 333) | Pauta con<br>emtricitabina<br>/tenofovir<br>disoproxilo<br>fumarato<br>(n = 330) | Pauta con<br>emtricitabina/tenofovir<br>alafenamida (n = 333) | Pauta con<br>emtricitabina/<br>tenofovir<br>disoproxilo<br>fumarato<br>(n = 330) |
| ARN del<br>VIH-1<br>< 50<br>copias/ml  | 94%                                                           | 93%                                                                              | 89%                                                           | 89%                                                                              |
| Diferencia<br>entre<br>tratamientos    | 1,3% (IC del 95%: -2,5% a 5,1%)                               |                                                                                  | -0,5% (IC del 95%: -5,3% a 4,4%)                              |                                                                                  |
| ARN del<br>VIH-1<br>≥ 50<br>copias/mlc | < 1%                                                          | 2%                                                                               | 2%                                                            | 1%                                                                               |

|                                                                                                                               |               |               |               |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48 o 96</b>                                                       | 5%            | 5%            | 9%            | 10%           |
| Interrumpieron la medicación del estudio debido a AA o muerte <sup>d</sup>                                                    | 2%            | 1%            | 2%            | 2%            |
| Interrumpieron la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/ml <sup>e</sup> | 3%            | 5%            | 7%            | 9%            |
| Datos ausentes (missing data) durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio                            | < 1%          | 0             | 0             | <1%           |
| <b>Proporción (%) pacientes con ARN del VIH-1 &lt; 50 copias/ml con la pauta de tratamiento previo</b>                        |               |               |               |               |
| IPs potenciados                                                                                                               | 142/155 (92%) | 140/151 (93%) | 133/155 (86%) | 133/151 (88%) |
| Otros terceros fármacos                                                                                                       | 172/178 (97%) | 167/179 (93%) | 162/178 (91%) | 161/179 (90%) |

IP = inhibidor de la proteasa

a La ventana de la semana 48 fue entre los días 294 y 377 (ambos inclusive).

b La ventana de la semana 96 fue entre los días 630 y 713 (ambos inclusive).

c Incluye a pacientes que tenían  $\geq 50$  copias/ml en la ventana de la semana 48 o la semana 96, pacientes que interrumpieron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia, pacientes que interrumpieron por motivos distintos de un acontecimiento adverso (AA), muerte o ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían un valor viral  $\geq 50$  copias/ml.

d Incluye a pacientes que interrumpieron debido a un AA o muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana temporal, si esto dio lugar a una ausencia de datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana especificada.

e Incluye a pacientes que interrumpieron por motivos distintos de un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

En el estudio GS-US-311-1717, los pacientes que estaban virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) con su pauta que contiene abacavir/lamivudina durante al menos 6 meses, fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para cambiar a emtricitabina/tenofovir alafenamida (N=280) mientras

mantenían el tercer fármaco basal o permanecer con su pauta basal que contiene abacavir/lamivudina (N=276).

Los pacientes fueron estratificados según la clase del tercer fármaco en su pauta de tratamiento previo. En el momento basal, el 30% de los pacientes recibían abacavir/lamivudina en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado y el 70% de los pacientes recibían abacavir/lamivudina en combinación con un tercer fármaco no potenciado. Las tasas de éxito virológico en la semana 48 fueron: pauta que contiene emtricitabina/tenofovir alafenamida: 89,7 % (227 de 253 sujetos); pauta que contiene abacavir/lamivudina: 92,7 % (230 de 248 sujetos). En la semana 48, cambiar a una pauta que contiene emtricitabina/tenofovir alafenamida fue no inferior a permanecer en la pauta basal que contiene abacavir/lamivudina para mantener un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml.

#### *Pacientes infectados por el VIH-1 con insuficiencia renal leve o moderada*

En el estudio GS-US-292-0112, se evaluaron la eficacia y la seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en un estudio clínico abierto en el que se cambió a 242 pacientes infectados por el VIH-1 con insuficiencia renal leve o moderada (eTFG<sub>CG</sub>: 30-69 ml/min) a emtricitabina y tenofovir alafenamida (10 mg) administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. Los pacientes habían estado virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) durante al menos 6 meses antes de cambiar.

La media de la edad fue de 58 años (rango: 24-82), con 63 pacientes (26%) ≥ 65 años. El 79% eran hombres, el 63% blancos, el 18% negros y el 14% asiáticos. El 13% de los pacientes fueron identificados como hispanos/latinos. La mediana de la eTFG basal fue de 56 ml/min y el 33% de los pacientes tenía una eTFG entre 30 y 49 ml/min. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 664 células/mm<sup>3</sup> (rango: 126-1.813).

En la semana 144, el 83,1 % (197/237 pacientes) mantenía un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml después de cambiar a emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija.

En el estudio GS-US-292-1825 se evaluaron la eficacia y seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija en un estudio clínico abierto, de un solo brazo en el que 55 adultos infectados por el VIH-1 con nefropatía terminal (eTFG<sub>CG</sub> < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica durante al menos 6 meses antes de cambiar a emtricitabina y tenofovir alafenamida, administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. Los pacientes estaban virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) durante al menos 6 meses antes del cambio.

La media de la edad fue de 48 años (rango 23-64). El 76% eran hombres, el 82% negros y el 18% blancos. El 15% de los pacientes se identificaron como hispanos/latinos. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 545 células/mm<sup>3</sup> (rango 205-1473). En la semana 48, el 81,8% (45/55 pacientes) seguían con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml tras cambiar a emtricitabina y tenofovir alafenamida, administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. No hubo cambios clínicamente significativos en los resultados de laboratorio de los lípidos en los pacientes en ayunas que cambiaron de tratamiento.

#### *Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB*

En el estudio abierto GS-US-292-1249 se evaluaron la eficacia y la seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) en pacientes adultos coinfectados por el VIH-1 y hepatitis B crónica. Sesenta y nueve de los 72 pacientes recibieron una terapia antirretroviral previa que contenía TDF. Al comienzo del tratamiento con E/C/F/TAF, los 72 pacientes presentaron supresión del VIH (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) durante al menos 6 meses, con o sin supresión del ADN del VHB, y tenían la función hepática compensada. La media de edad era de 50 años (rango 28-67), el 92% de los pacientes eran varones, el 69% eran blancos, el 18%, negros y el 10%, asiáticos. La media del recuento basal de células CD4+ fue de 636 células/mm<sup>3</sup>

(rango 263-1.498). El 86% de los pacientes (62/72) presentaron supresión del VHB (ADN del VHB < 29 UI/ml) y el 42% (30/72) fueron HBeAg positivo en el momento basal.

De los pacientes que eran HBeAg positivo en el momento basal, 1/30 (3,3%) presentó seroconversión a anti-HBe en la semana 48. De los pacientes que eran HBsAg positivo en el momento basal, 3/70 (4,3%) presentaron seroconversión a anti-HBs en la semana 48.

En la semana 48 el 92% de los pacientes (66/72) mantenía un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml después de cambiar a emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. El cambio medio del recuento de células CD4+ en la semana 48 con respecto al momento basal fue de -2 células/mm<sup>3</sup>. El 92% de los pacientes (66/72) tenía ADN del VHB < 29 UI/ml en la semana 48, usando un método de análisis “datos ausentes = fracaso”. De los 62 pacientes con supresión del VHB en el momento basal, la supresión se mantuvo en 59 y en 3 hubo ausencia de datos. De los 10 pacientes que no presentaron supresión del VHB en el momento basal (ADN del VHB ≥ 29 UI/ml), 7 pacientes lograron supresión, el ADN del VHB se mantuvo detectable en 2 pacientes y hubo ausencia de datos en 1 paciente.

Existen datos clínicos limitados sobre el uso de E/C/F/TAF en pacientes coinfectados por VIH/VHB sin tratamiento previo.

#### *Cambios en las mediciones de la densidad mineral ósea*

En los estudios realizados con pacientes sin tratamiento previo, emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija, se asoció con reducciones más bajas de la densidad mineral ósea (DMO) comparado con E/C/F/TDF a lo largo de 144 semanas de tratamiento medida mediante análisis de absorciometría con rayos X de doble energía (DEXA) de la cadera (cambio medio: -0,8 % comparado con -3,4 %,  $p < 0,001$ ) y de la columna lumbar (cambio medio: -0,9 % comparado con -3,0 %,  $p < 0,001$ ). En un estudio aparte, emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con darunavir y cobicistat, como comprimido de combinación a dosis fija, también se asoció con reducciones más bajas de la DMO (medida mediante análisis DEXA de la cadera y la columna lumbar) a lo largo de 48 semanas de tratamiento comparado con darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato.

En un estudio con pacientes adultos virológicamente suprimidos, se observaron mejorías en la DMO a lo largo de 96 semanas después de cambiar a emtricitabina/tenofovir alafenamida desde una pauta que contiene TDF, comparado con cambios mínimos al mantener la pauta que contiene TDF, evaluado mediante análisis DEXA de la cadera (cambio medio respecto al valor basal del 1,9% comparado con -0,3%,  $p < 0,001$ ) y la columna lumbar (cambio medio respecto al nivel basal de 2,2% comparado con -0,2%,  $p < 0,001$ ).

En un estudio con pacientes adultos virológicamente suprimidos, la DMO no cambió de forma significativa a lo largo de 48 semanas después de cambiar a emtricitabina/tenofovir alafenamida desde una pauta que contiene abacavir/lamivudina comparado con mantener la pauta que contiene abacavir/lamivudina, evaluado mediante análisis DEXA de la cadera (cambio medio respecto al valor basal de 0,3% comparado con 0,2%,  $p = 0,55$ ) y la columna lumbar (cambio medio respecto al valor basal de 0,1% comparado con < 0,1%,  $p = 0,78$ ).

#### *Cambios en las mediciones de la función renal*

En los estudios realizados con pacientes sin tratamiento previo, emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija a lo largo de 144 semanas se asociaron con un menor impacto sobre los parámetros de seguridad renal (medidos después de 144 semanas de tratamiento por la eTFG<sub>CG</sub> y el cociente proteína/creatinina en orina y después de 96 semanas de tratamiento por el cociente albúmina/creatinina en orina) comparado con E/C/F/TDF. A lo largo de 144 semanas de tratamiento, ningún sujeto interrumpió el tratamiento con E/C/F/TAF debido a un acontecimiento adverso renal aparecido durante el tratamiento comparado con 12 sujetos que interrumpieron el tratamiento con E/C/F/TDF ( $p < 0,001$ ).

En un estudio aparte con pacientes sin tratamiento previo, se asoció emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con darunavir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija con un menor impacto sobre los parámetros de seguridad renal a lo largo de 48 semanas de tratamiento comparado con darunavir y cobicistat administrados con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (ver también sección 4.4).

En un estudio con pacientes adultos virológicamente suprimidos, las mediciones de proteinuria tubular fueron similares en los pacientes que cambiaron a una pauta que contiene emtricitabina/tenofovir alafenamida comparado con los pacientes que mantuvieron la pauta basal que contiene abacavir/lamivudina. En la semana 48, la mediana del cambio porcentual en el cociente proteína de unión al retinol/creatinina en orina fue del 4% en el grupo de emtricitabina/tenofovir alafenamida y del 16% en los pacientes que seguían recibiendo la pauta que contiene abacavir/lamivudina; y en el cociente beta-2 microglobulina/creatinina en orina fue del 4% comparado con el 5%.

### Población pediátrica

En el estudio GS-US-292 -0106, se evaluaron la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de emtricitabina y tenofovir alafenamida en un estudio abierto con 50 adolescentes infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo y que recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida (10 mg) administrados con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija. Los pacientes tenían una media de edad de 15 años (rango: 12-17) y el 56% eran mujeres, el 12% eran asiáticos y el 88% eran negros. En el momento basal, la mediana del ARN del VIH-1 plasmático fue de 4,7 log<sub>10</sub> copias/ml, la mediana del recuento de células CD4<sup>+</sup> fue de 456 células/mm<sup>3</sup> (rango: 95-1.110) y la mediana de CD4<sup>+</sup>% fue del 23% (rango: 7-45%). En conjunto, el 22% tenía un ARN del VIH-1 plasmático basal > 100.000 copias/ml. A las 48 semanas, el 92% (46/50) alcanzaron un ARN del VIH-1 < 50 copias/ml, de forma similar a las tasas de respuesta en los estudios con adultos infectados por el VIH-1 que nunca habían recibido tratamiento. El aumento medio con respecto al valor basal en el recuento de células CD4<sup>+</sup> en la semana 48 fue de 224 células/mm<sup>3</sup>. No se detectaron resistencias emergentes a E/C/F/TAF hasta la semana 48.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con emtricitabina/tenofovir alafenamida en uno o más grupos de la población pediátrica en tratamiento para la infección por el VIH-1 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Emtricitabina se absorbe de forma rápida y extensa después de la administración oral con unas concentraciones plasmáticas máximas de 1 a 2 horas después de la dosis. Después de la administración oral de dosis múltiples de emtricitabina a 20 sujetos infectados por el VIH-1, las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) en estado estacionario de emtricitabina (media ± DE) fueron de 1,8 ± 0,7 µg/ml y el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo durante un intervalo de dosificación de 24 horas (AUC) fue de 10,0 ± 3,1 µg·h/ml. La media de la concentración plasmática valle en estado estacionario a las 24 horas de la dosis fue igual o mayor que la media del valor IC<sub>90</sub> *in vitro* para la actividad anti-VIH-1.

La exposición sistémica a emtricitabina no se vio afectada cuando emtricitabina fue administrada con alimentos.

Después de la administración de alimentos a sujetos sanos, las concentraciones plasmáticas máximas se observaron aproximadamente 1 hora después de la dosis para tenofovir alafenamida administrado como F/TAF (25 mg) o E/C/F/TAF (10 mg). Las medias de la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>última</sub> (media ± DE) después de una

dosis única de 25 mg de tenofovir alafenamida administrada en emtricitabina/tenofovir alafenamida con alimentos fueron de  $0,21 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$  y de  $0,25 \pm 0,11 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , respectivamente. Las medias de la  $C_{\text{max}}$  y la  $\text{AUC}_{\text{última}}$  después de una dosis única de 10 mg de tenofovir alafenamida administrado en E/C/F/TAF fueron de  $0,21 \pm 0,10 \mu\text{g/ml}$  y de  $0,25 \pm 0,08 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , respectivamente.

Con respecto a las condiciones de ayuno, la administración de tenofovir alafenamida con una comida de alto contenido graso (~800 kcal, 50% de grasa) dio lugar a una disminución de la  $C_{\text{max}}$  de tenofovir alafenamida (15-37%) y a un aumento del  $\text{AUC}_{\text{última}}$  (17-77%).

### Distribución

La unión *in vitro* de emtricitabina a proteínas plasmáticas humanas fue < 4% y resultó independiente de la concentración en el rango de 0,02 a 200  $\mu\text{g/ml}$ . A la concentración plasmática máxima, la relación de concentración media del fármaco entre plasma y sangre fue de aproximadamente 1,0 y la relación de concentración media del fármaco entre semen y plasma fue de aproximadamente 4,0.

La unión *in vitro* de tenofovir a proteínas plasmáticas humanas es < 0,7% y fue independiente de la concentración en el rango de 0,01-25  $\mu\text{g/ml}$ . La unión *ex vivo* de tenofovir alafenamida a proteínas plasmáticas humanas en las muestras recogidas durante los estudios clínicos fue de aproximadamente el 80%.

### Biotransformación

Los estudios *in vitro* indican que emtricitabina no es un inhibidor de las enzimas CYP humanas. Tras la administración de [ $^{14}\text{C}$ ]-emtricitabina, se obtuvo una recuperación completa de la dosis de emtricitabina en la orina (aproximadamente el 86%) y las heces (aproximadamente el 14%). El 13% de la dosis se recuperó en la orina en forma de tres aparentes metabolitos. La biotransformación de emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico, para dar los diastereómeros 3'-sulfóxido (~ el 9% de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico, para formar el 2'-O-glucurónido (~ el 4% de la dosis). No hubo otros metabolitos identificables.

El metabolismo es la ruta de eliminación principal de tenofovir alafenamida en los seres humanos, suponiendo > 80% de una dosis oral. Los estudios *in vitro* han mostrado que tenofovir alafenamida se metaboliza a tenofovir (metabolito principal) por medio de la catepsina A en las PBMC (incluyendo linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos y por medio de la carboxilesterasa-1 en los hepatocitos. *In vivo*, tenofovir alafenamida se hidroliza en las células para formar tenofovir (metabolito principal), que es fosforilado al metabolito activo tenofovir difosfato. En los estudios clínicos humanos, una dosis oral de 10 mg de tenofovir alafenamida (administrado con emtricitabina y elvitegravir y cobicistat) dio lugar a unas concentraciones de tenofovir difosfato más de 4 veces superiores en las PBMC y más del 90% inferiores a las concentraciones de tenofovir en plasma comparado con una dosis oral de 245 mg de tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato) (administrado con emtricitabina y elvitegravir y cobicistat).

*In vitro*, tenofovir alafenamida no es metabolizado por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamida es metabolizado mínimamente por CYP3A4. Cuando se administra de forma concomitante con el conocido inductor moderado de CYP3A efavirenz, la exposición a tenofovir alafenamida no se ve afectada significativamente. Después de la administración de tenofovir alafenamida, la radiactividad [ $^{14}\text{C}$ ] en plasma mostró un perfil dependiente del tiempo, siendo tenofovir alafenamida la especie más abundante en las primeras horas iniciales y el ácido úrico en el periodo restante.

### Eliminación

Emtricitabina se excreta fundamentalmente por el riñón y la dosis se recupera por completo en la orina (aproximadamente 86%) y en las heces (aproximadamente 14%). El 13% de la dosis de emtricitabina se recoge en la orina en forma de tres metabolitos. El aclaramiento sistémico de emtricitabina alcanza un

promedio de 307 ml/min. Después de la administración oral, la semivida de eliminación de emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.

La excreción renal de tenofovir alafenamida intacto es una ruta menor, con < 1% de la dosis eliminada por la orina. Tenofovir alafenamida se elimina principalmente después de la metabolización a tenofovir. Tenofovir alafenamida y tenofovir tienen una mediana de semivida plasmática de 0,51 y 32,37 horas, respectivamente. Tenofovir se elimina vía renal por filtración glomerular y secreción tubular activa.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### *Edad, sexo y raza*

No se ha identificado ninguna diferencia farmacocinética clínicamente relevante en relación con la edad, el sexo o la raza para emtricitabina o tenofovir alafenamida.

#### Población pediátrica

Las exposiciones a emtricitabina y tenofovir alafenamida (administrados con elvitegravir y cobicistat) alcanzadas en 24 pacientes pediátricos de 12 a < 18 años de edad que recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados con elvitegravir y cobicistat en el estudio GS-US-292-0106 fueron similares a las exposiciones alcanzadas en adultos que nunca habían recibido tratamiento (Tabla 7).

**Tabla 7: Farmacocinética de emtricitabina y tenofovir alafenamida en adolescentes y adultos que nunca habían recibido tratamiento con antirretrovirales**

|                                              | Adolescente               |                  |                  | Adultos            |                  |                  |
|----------------------------------------------|---------------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|
|                                              | FTC <sup>a</sup>          | TAF <sup>b</sup> | TFV <sup>b</sup> | FTC <sup>a</sup>   | TAF <sup>c</sup> | TFV <sup>c</sup> |
| <b>AUC<sub>tau</sub></b><br><b>(ng•h/ml)</b> | 14.424,4<br>(23,9)        | 242,8<br>(57,8)  | 275,8<br>(18,4)  | 11.714,1<br>(16,6) | 206,4<br>(71,8)  | 292,6 (27,4)     |
| <b>C<sub>max</sub></b><br><b>(ng/ml)</b>     | 2.265,0<br>(22,5)         | 121,7<br>(46,2)  | 14,6 (20,0)      | 2.056,3<br>(20,2)  | 162,2<br>(51,1)  | 15,2 (26,1)      |
| <b>C<sub>tau</sub> (ng/ml)</b>               | 102,4 (38,9) <sup>b</sup> | N/A              | 10,0 (19,6)      | 95,2 (46,7)        | N/A              | 10,6 (28,5)      |

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato

FTC = emtricitabina; TAF = tenofovir alafenamida fumarato; TFV = tenofovir

N/A = no aplicable

Los datos se presentan como medias (%CV).

a n = 24 adolescentes (GS-US-292-0106); n = 19 adultos (GS-US-292-0102)

b n = 23 adolescentes (GS-US-292-0106, análisis PK poblacional)

c n = 539 (TAF) u 841 (TFV) adultos (GS-US-292-0111 y GS-US-292-0104, análisis PK poblacional)

#### *Insuficiencia renal*

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o tenofovir entre los individuos sanos y los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimado  $\geq 15$  ml/min y < 30 ml/min) en un estudio de fase I de tenofovir alafenamida. En otro estudio de fase I aparte de emtricitabina sola, la exposición sistémica media a emtricitabina fue mayor en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimado < 30 ml/min) (33,7  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ) que en sujetos con función renal normal (11,8  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ). No se ha establecido la seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimado  $\geq 15$  ml/min y < 30 ml/min).

En el estudio GS-US-292 -1825, la exposición a emtricitabina y tenofovir en 12 pacientes con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica que recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) fue significativamente mayor que en pacientes con función renal normal. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica, en comparación con los sujetos con función renal normal. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en los pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como comprimido de combinación a dosis fija (ver sección 4.8).

No se dispone de datos farmacocinéticos de emtricitabina ni de tenofovir alafenamida en pacientes con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) que no reciben hemodiálisis crónica. No se ha establecido la seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en estos pacientes.

#### *Insuficiencia hepática*

La farmacocinética de emtricitabina no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática; sin embargo, emtricitabina no sufre un metabolismo significativo a través de las enzimas hepáticas, por lo que la repercusión de la insuficiencia hepática debería ser escasa.

No se observaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o su metabolito tenofovir en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, las concentraciones plasmáticas totales de tenofovir alafenamida y tenofovir son más bajas que las observadas en sujetos con función hepática normal. Cuando se corrigen por la unión a proteínas, las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida no unido a proteínas (libre) son similares en pacientes con insuficiencia hepática grave y en sujetos con función hepática normal.

#### *Infección concomitante por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C*

No se ha evaluado por completo la farmacocinética de emtricitabina y tenofovir alafenamida en los pacientes con infección concomitante por el VHB y/o el VHC.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos de emtricitabina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Emtricitabina ha demostrado un potencial carcinogénico bajo en ratones y ratas.

Los estudios no clínicos de tenofovir alafenamida en ratas y perros mostraron los huesos y el riñón como los órganos diana primarios para la toxicidad. La toxicidad ósea fue observada en forma de reducción de la DMO en ratas y perros a unas exposiciones a tenofovir al menos cuatro veces superiores a las esperadas después de la administración de emtricitabina/tenofovir alafenamida. Hubo una mínima infiltración de histiocitos presente en el ojo de perros a exposiciones a tenofovir alafenamida y tenofovir aproximadamente 4 y 17 veces superiores, respectivamente, a las esperadas después de la administración de emtricitabina/tenofovir alafenamida.

Tenofovir alafenamida no fue mutagénico ni clastogénico en los estudios convencionales de genotoxicidad.

Dado que existe una menor exposición a tenofovir en ratas y ratones después de la administración de tenofovir alafenamida comparado con tenofovir disoproxilo fumarato, los estudios de carcinogenicidad y un estudio peri-postnatal en ratas fueron realizados solamente con tenofovir disoproxilo fumarato. Los estudios convencionales de potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo no mostraron riesgos especiales para los seres humanos. Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal. No obstante, tenofovir disoproxilo fumarato redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en un estudio peri-postnatal de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

## **6.1 Lista de excipientes**

### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina  
Fumarato de estearilo y sodio  
Croscarmelosa sódica  
Estearato de magnesio  
Lactosa anhidra

### Recubrimiento con película

Hidroxipropil celulosa  
Hipromelosa 2910 (6 mPas)  
Talco  
Carbonato de calcio

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

2 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado. No retirar el desecante. No ingerir el desecante

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE), con un cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños y un desecante de tamiz molecular.

Están disponibles los siguientes tamaños de envase: envase que contiene 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película y envases de 60 (2 frascos de 30) y 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Lupin Europe GmbH  
Hanauer Landstraße 139-143,  
60314 Frankfurt am Main,  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

91.593

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: Septiembre 2026

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mayo 2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).